

УДК 616.441-002.616.127

Н. В. Капитонова

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА К АНТИГЕНУ МИОКАРДА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ДИФфуЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

В последние годы отмечается быстрый рост частоты заболеваний щитовидной железы, что многие авторы связывают с неблагоприятной экологической обстановкой [1]. Заболевания щитовидной железы встречаются в 4-8 раз чаще у женщин, чем у мужчин [2-5]. В патогенезе многих заболеваний щитовидной железы важная роль отводится аутоиммунному поражению, в том числе при аутоиммунном тиреоидите и диффузном токсическом зобе [6-10]. Эти заболевания часто протекают с поражением сердца, которое рассматривается как миокардиодистрофия [11, 12]. А. W. Nathan с соавт. (1983 г.) установил, что миокардиодистрофия при базедовой болезни связана не только с воздействием на миокард катехоламинов, но и с присутствием особых аутоантител к кардиомиоцитам, которые обладают стимулирующим действием на миокард и способствуют входному току кальция в его клетки. Патогенез миокардиодистрофии при заболеваниях щитовидной железы недостаточно изучен, особенно у больных, находящихся в эутиреоидном состоянии, например, при диффузном нетоксическом зобе и аутоиммунном тиреоидите. В связи с этим возникает необходимость изучения роли аутоиммунных реакций к миокарду в патогенезе поражения сердца при аутоиммунном тиреоидите и диффузном нетоксическом зобе.

Целью исследования явилось изучение гуморальных аутоиммунных реакций на антигены миокарда у молодых женщин с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Объект и методы исследования. Обследовано 64 женщины в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $22,9 \pm 0,3$). В первую группу вошли 14 человек—больные ДНЗ; вторую группу составили 16 человек—больные АИТ, из них 9 получали заместительную терапию левотироксином и находились в эутиреоидном состоянии (АИТ ЭТ), у 7 выявлен субклинический гипотиреоз (АИТ ГТ). Контрольную группу составили 34 здоровые женщины без патологии щитовидной железы. Диагностика АИТ основывалась на клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ [13]. В исследование не включались больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и другой эндокринной патологией.

Наряду с полным клиническим обследованием всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Для изучения функционального состояния щитовидной железы определяли в сыворотке крови уровни ТТГ, общих и свободных Т3, Т4, уровни антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

У всех пациенток изучены аутоиммунные реакции гуморального типа. Определялись следующие иммунологические показатели: антигены миокарда, антитела к антигенам миокарда,

© Н. В. Капитонова, 2007

циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Выявление антигена миокарда и антител к антигену миокарда проводилось с помощью РТПГА и РПГА по И. Лефковитс (1981 г.), ЦИК—методом осаждения полиэтиленгликолем по Л. С. Косицкой и соавт. (1983 г.).

Всем пациенткам проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) с помощью носимого монитора «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «Инкарт», Санкт-Петербург).

Статистический анализ полученных данных проводился с применением компьютерной программы «Excel 2002». Анализ статистических различий оценивался по критерию Стьюдента (Т-тест при достоверности различий $p < 0,05$).

Результаты исследования. Больные с АИТ ГТ достоверно реже предъявляли жалобы на кардиалгии по сравнению с больными АИТ ЭТ (соответственно $14,2 \pm 9,0$ против $44,4 \pm 12,8$ % при $p < 0,05$), тогда как жалобы на сердцебиения больные с АИТ ГТ и АИТ ЭТ предъявляли достоверно чаще по сравнению с больными ДНЗ (соответственно $77,7 \pm 10,7$ и $85,7 \pm 9,0$ против $50,0 \pm 13,3$ % при $p < 0,05$). Жалобы на головокружение больные с АИТ ГТ, АИТ ЭТ и ДНЗ предъявляли одинаково часто (соответственно $28,5 \pm 11,6$; $22,2 \pm 10,7$; $21,4 \pm 10,9$ % при $p > 0,05$).

Так как статистических различий по иммунологическим показателям между группами больных с АИТ ГТ и с АИТ ЭТ выявлено не было, этих пациентов объединили в одну группу больных с АИТ.

На рис. 1 представлена частота выявления суммарного антигена миокарда (свободного и связанного в ЦИК) в обследованных группах больных и в контрольной группе. Как видно из рисунка, в контрольной группе антиген миокарда не выявлялся. У больных с заболеваниями щитовидной железы (ДНЗ и АИТ) суммарный антиген миокарда определялся соответственно в 21,4 и 31,3 % случаев, что достоверно отличается от контрольной группы ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют также о тенденции к более частому выявлению антигена миокарда у больных с АИТ по сравнению с больными с ДНЗ.

При анализе частоты выявления различных титров аутоантител к антигену миокарда и высокой концентрации ЦИК (более 0,05 ед.) в обследованных группах (табл. 1) установлено, что нормальные титры аутоантител к антигену миокарда (1: 4; 1: 8) достоверно реже встречались в группах пациенток с ДНЗ и АИТ по сравнению с контрольной группой (соответственно 7,1; 18,7 и 100 % при $p < 0,01$). Титр антител к антигену миокарда 1: 16 не встречался в контрольной группе и определялся у больных с ДНЗ и АИТ соответственно в 42,9 и 18,8 % случаев ($p < 0,01$). Что же касается титра аутоантител 1: 32 и выше, отражающего наличие выраженной аутоиммунной реакции, то он встречался наиболее часто у больных с ДНЗ и АИТ и не определялся в контрольной группе (соответственно 62,5, 50,0 и 0 % при $p < 0,01$). Достоверных различий в частоте различных титров аутоантител к антигену миокарда у больных с ДНЗ и АИТ не получено ($p > 0,05$). Высокая концентрация ЦИК (0,05 ед. и более) не встречалась в контрольной группе и с высокой степенью достоверности выявлялась в группах больных с ДНЗ и АИТ, причем достоверно чаще при АИТ (соответственно 78,6 и 100 % при $p < 0,05$).

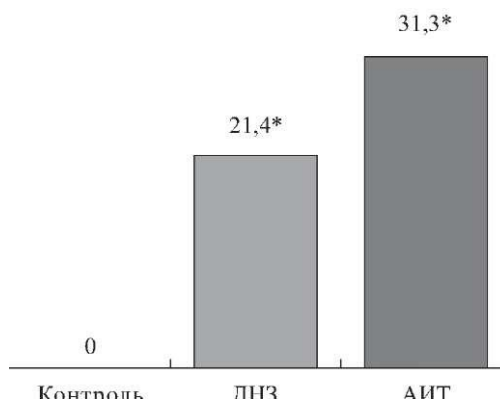


Рис. 1. Частота выявления суммарного антигена миокарда (в %) в обследованных группах больных и контрольной группе (* $p < 0,01$ по сравнению с контролем).

Таблица 1

Частота выявления различных титров антител к антигену миокарда и уровня ЦИК > 0,05 ед. в обследованных группах больных и контрольной группе ($M \pm m$), в %

Показатель	Контрольная группа (n = 34)	Группа 1 ДНЗ (n = 14)	Группа 2 АИТ (n = 16)	P
Уровень антител (титры) 1 : 4; 1 : 8	100,0 ± 0	7,1 ± 6,9	18,7 ± 9,7	K — 1 < 0,01 K — 2 < 0,01 1 — 2 > 0,05
1 : 16	0	42,9 ± 13,2	18,8 ± 9,8	K — 1 < 0,01 K — 2 < 0,01 1 — 2 > 0,05
1 : 32 и выше	0	50,0 ± 13,4	62,5 ± 12,1	K — 1 < 0,01 K — 2 < 0,01 1 — 2 > 0,05
Уровень ЦИК > 0,05 ед.	0	78,6 ± 11,0	100 ± 0	K — 1 < 0,01 K — 2 < 0,01 1 — 2 < 0,05

Анализ ЭКГ и данных СМ ЭКГ позволил выявить миокардиодистрофию (МД) у 33 % больных с заболеваниями щитовидной железы. При этом регистрировались следующие изменения ЭКГ: косонисходящая депрессия сегмента ST, сглаженность или инверсия зубца Т; нарушения ритма—клинически значимое количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, эпизоды синусовой тахикардии; нарушения проводимости [14].

При проведении СМ ЭКГ оценивалась частота различных нарушений ритма, проводимости и изменений процесса реполяризации миокарда в обследованных группах. На рис. 2 представлена сравнительная частота выявления нарушений ритма сердца и процесса реполяризации по данным СМ ЭКГ у женщин с ДНЗ, АИТ ЭТ, АИТ ГТ и контрольной группы. Как

видно из рисунка, экстрасистолия встречалась у большинства больных с заболеваниями щитовидной железы и частота ее была достоверно выше во всех группах по сравнению с контрольной группой (соответственно 85,7; 88,8; 85,7 против 52,9 % при $p < 0,05$). Клинически значимая экстрасистолия выявлялась только у больных с АИТ ЭТ ($22,2 \pm 13,8$ %) и ДНЗ ($14,3 \pm 9,4$ %), что достоверно отличалось от группы больных с АИТ ГТ и контрольной группы, где таких нарушений ритма выявлено не было ($p < 0,05$). В группу клинически значимой экстрасистолии были отнесены: частая экстрасистолия (30 и более в час), экстрасистолия по типу аллоритмии, групповая экстрасистолия [15]. Монотопные экстрасистолы с частотой менее 30 в час расценивались как функциональные [16].

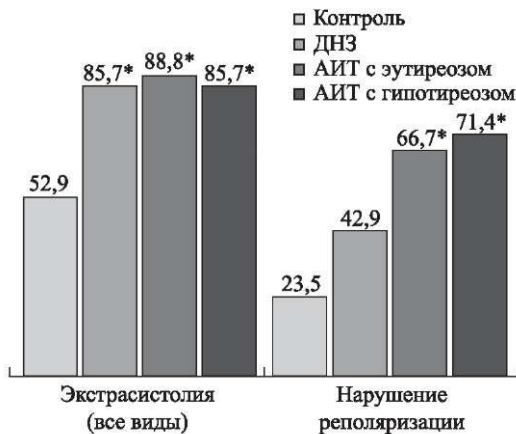


Рис. 2. Частота нарушений ритма сердца и процесса реполяризации (в %) по данным СМ ЭКГ в обследованных группах больных и контрольной группе (* $p < 0,01$ по сравнению с контролем).

Нарушение процесса реполяризации (см. рис. 2) определялось чаще у больных с заболеваниями щитовидной железы, особенно у больных с АИТ ЭТ и АИТ ГТ, достоверно отличаясь от контрольной группы (соответственно $66,7 \pm 15,7$; $71,4 \pm 17,1$ против $23,5 \pm 7,3$ % при $p < 0,01$).

Изучены средние показатели и частота выявления суммарного антигена миокарда, аутоантител к антигену миокарда в высоком титре (1: 32 и выше) и ЦИК в высокой концентрации (более 0,1 ед.) в группах больных с ДНЗ и АИТ в зависимости от наличия или отсутствия миокардиодистрофии (табл. 2). Как видно из таблицы, суммарный антиген миокарда выявлялся достоверно чаще у больных АИТ с МД не только по сравнению с больными АИТ без МД, но и по сравнению с больными ДНЗ при наличии и отсутствии МД (соответственно 83,3 против 0; 25,0 и 20,0 % при $p < 0,05$).

Таблица 2

Средние показатели и частота выявления суммарного антигена миокарда, аутоантител к антигену миокарда в высоком титре (1: 32 и выше) и ЦИК в высокой концентрации (более 0,1 ед.) в группах больных с ДНЗ и АИТ в зависимости от наличия или отсутствия миокардиодистрофии

Показатель		АИТ			ДНЗ		
		МД (-) (n = 10)	МД (+) (n = 6)	P	МД (-) (n = 10)	МД (+) (n = 4)	P
Антиген миокарда (ступени)	Среднее значение	0	$1,17 \pm 0,31$	$< 0,01$	$0,30 \pm 0,21$	$0,25 \pm 0,25$	$> 0,05$
	% выявления	0	$83,3 \pm 15,2$	$< 0,01$	$20,0 \pm 12,6$	$25,0 \pm 21,6$	$> 0,05$
Антитела к антигену миокарда (титр)	Среднее значение	$40,0 \pm 5,4$	$13,3 \pm 4,4$	$< 0,01$	$26,4 \pm 5,1$	$32,0 \pm 11,3$	$> 0,05$
	% выявления титра 1:32 и выше	$90,0 \pm 9,4$	$16,7 \pm 15,2$	$< 0,01$	$50,0 \pm 15,8$	$50,0 \pm 25,0$	$> 0,05$
ЦИК	Среднее значение, ед.	$0,12 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,05$	$> 0,05$	$0,20 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,25$	$> 0,05$
	% выявления ЦИК $> 0,1$ и выше	$30,0 \pm 14,4$	$16,7 \pm 5,2$	$> 0,05$	$80,0 \pm 12,6$	$50,0 \pm 25,0$	$> 0,05$

Примечание. МД (+) — присутствие и МД (-) — отсутствие миокардиодистрофии.

Среднее значение титра антител к антигену миокарда у пациентов АИТ с МД было ниже по сравнению с АИТ без МД (соответственно 13,3 против 40,0 при $p < 0,01$). Частота выявления титра антител 1: 32 и выше в группе с АИТ без МД была выше по сравнению с АИТ с МД (соответственно 90,0 против 16,7 % при $p < 0,01$). Что же касается ЦИК в группах больных с АИТ с МД и при ее отсутствии, то достоверных различий не получено ($p > 0,05$)—как в том, так и другом случае эти показатели были высокими. В группе больных с ДНЗ средние показатели и частота выявления высоких титров аутоантител к антигену миокарда и высокой концентрации ЦИК достоверно не различались у больных с МД и при ее отсутствии ($p > 0,05$). Выявлены достоверные различия в титрах аутоантител к антигену миокарда, которые оказались ниже у больных АИТ с МД по сравнению с больными без МД. Это свидетельствует о том, что поступающий в кровоток антиген миокарда у больных с МД активно связывает большое число антител с формированием ЦИК, поэтому их уровень в системе циркуляции снижается.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у четверти больных с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом выявляется суммарный антиген миокарда (свободный и связанный в составе ЦИК). При этом определяются аутоиммунные реакции гуморального типа к антигену миокарда. Об этом свидетельствует высокая частота выявления аутоагрессивного титра антител к антигену миокарда (1: 32 и выше) в группах больных с диффузным нетоксическим зобом и особенно аутоиммунным тиреоидитом. Высокий уровень ЦИК (более 0,05 ед.) имеет место у большинства больных с диффузным нетоксическим зобом и у всех больных с аутоиммунным тиреоидитом.

Суммарный антиген миокарда наиболее часто с высокой степенью достоверности определяется у больных аутоиммунным тиреоидитом, протекающим с клинически выявляемой миокардиодистрофией. При этом титр антител к антигену миокарда у этих больных ниже, чем у больных без миокардиодистрофии, что указывает на активное связывание антител с антигеном миокарда и снижение их уровня в системе циркуляции.

У больных с диффузным нетоксическим зобом независимо от наличия или отсутствия миокардиодистрофии имеет место высокая частота аутоиммунных титров антител, а также повышенный уровень ЦИК.

В заключение можно сделать несколько выводов.

У больных с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом выявляется антиген миокарда с развитием аутоиммунных реакций гуморального типа, наиболее выраженных у последних. Антиген миокарда и аутоиммунные реакции наиболее часто определяются у больных аутоиммунным тиреоидитом, протекающим с миокардиодистрофией, что свидетельствует о роли аутоиммунного процесса в ее развитии. Выявление антигена миокарда и аутоиммунных реакций гуморального типа у больных с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом без клинически определяемой миокардиодистрофии может служить ранним доклиническим маркером повреждения миокарда.

Summary

Kapitonova N. V. Myocardial antigen humoral autoimmune reactions in cardiac damage pathogenesis in young women with nontoxic goiter and hashimoto's thyroiditis.

Object of the study—to investigate humoral autoimmune reaction to myocardial antigen in young women with diffuse nontoxic goiter (NTG) and Hashimoto's thyroiditis (HAIT). 64 women at the age of 18 to 30 y. (average age $22,9 \pm 0,3$) were examined. All patients were checked for the presence of

myocardial antigens, myocardial antigens antibodies with passive hemagglutination inhibition reaction and passive hemagglutination reaction, circulating immune complexes with sedimentation of circulating immune complexes with polyethylene glycol reaction, 24 hour EKG monitoring was performed. Our study showed patients with NTG and HAIT to have myocardial antigens present in the blood with subsequent humoral autoimmune reaction development, more pronounced in patients with HAIT. Myocardial antigens and autoimmune reactions are most frequently found in those patients with HAIT who also develop myocardial dystrophy (which probably proves the role of autoimmune process in the development of myocardial dystrophy). The above mentioned antibodies and autoimmune reactions may be used as an early myocardial damage marker in the patients with NTG and HAIT prior to clinical development of myocardial dystrophy.

Key words: nontoxic goiter, Hashimoto's thyroiditis, myocardial antigens, myocardial antigen antibodies.

Литература

1. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л. И. Браверман. М., 2000.
2. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system. Boca Raton; Florida, 1990.

3. *Weetmen A. P., McGregor A. M.* Autoimmune thyroid further developments in our understanding // *Endocr. Rev.* 1994. Vol. 15. P. 788-830.
4. *Петунина Н.А., Герасимов Г. А.* Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // *Пробл. эндокринологии.* 1997. N 4. С. 30-35.
5. *Langer P.* The Thyroid gland // *Clin. and Exp.* 1996. Vol. 1. P. 7-17.
6. *Volpe R.* Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // *Thyroid.* 1993. Vol. 3. P. 345-350.
7. *Volpe R.* Immunoregulation in autoimmune thyroid disease // *Ibid.* 1994. Vol. 4. P. 373-377.
8. *Chen X., Shelton J., McCullagh P.* Suppression of anti-thyocyte autoreactivity by the lymphocytes of normal fetal lambs // *Autoimmun.* 1993. Vol. 8. P. 539-559.
9. *Пальцев М. А., Зайратьянц О. В., Ветшев П. С., Тунцова О. И.* Аутоиммунные тиреоидиты: Патогенез, морфогенез и классификация // *Арх. патол.* 1993. N 6. С. 7-15.
10. *Сакаева Н. А., Балаболкин М. И., Табагари Д. З.* Субпопуляция Т-лимфоцитов при аутоиммунном тиреоидите и подостром тиреоидите в процессе лечения Т-активином // *Сов. мед.* 1989. N 5. С. 10.
11. *Nathan A. W., Longmore D. B., Havard C. W., Dandona P.* The effects of plasma from patients with Graves' disease on foetal mouse hearts in organ culture // *Brit. J. Exper. Path.* 1983. Vol. 64. N 5. P. 474-478.
12. *Левина Л. И.* Сердце при эндокринных заболеваниях. М., 1989. С. 112-136.
13. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др.* Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // *Пробл. эндокринологии.* 2003. Т. 49. N 6. С. 50.
14. *Левина Л. И., Шаповалова А. Б.* Дистрофия миокарда // *Нов. С.-Петерб. врач. вестн.* 2005. N 2. С. 8-14.
15. *Кушаковский М. С.* Аритмии сердца. СПб., 1992.
16. *Тихоненко В. М., Компан М. М.* Суточное мониторирование ЭКГ в оценке значимости нарушений ритма // *Сб. трудов I Сев.-Запад. науч.-практич. конф. по проблемам внезапной смерти.* СПб., 1996. С. 66-67.

Статья принята к печати 21 марта 2007 г.

